Pycnogenol® bei Erkrankungen des venösen Systems – eine systematische Übersicht

Peter Rohdewald

Institut für Pharmazeutische Chemie, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Deutschland

Schlüsselwörter

Chronisch venöse Insuffizienz, CVI · Ödeme · Ulzera · Hämorrhoiden · Pycnogenol®

Zusammenfassung

Hintergrund: Die chronisch venöse Insuffizienz (CVI) ist eine weit verbreitete, durch Ödeme der Unterschenkel gekennzeichnete Krankheit. Das Vein Consult Program schätzte auf der Basis von 91 000 untersuchten Personen die Prävalenz der Erkrankung auf 60%. Ein Extrakt aus der Rinde der französischen Meereskiefer, *Pinus pinaster* AITON, subsp. *atlantica* (Pycnogenol®), bietet sich aufgrund seiner wundheilenden, antientzündlichen und die Mikrozirkulation anregenden Eigenschaften für die Behandlung von CVI-Symptomen, Ulzera und hämorrhoidalen Symptomen an. **Methoden:** Patienten beiderlei Geschlechts mit CVI-Symptomen, Hämorrhoiden und Ulzera wurden in Studien aufgenommen und mit 100–360 mg Pycnogenol täglich für 1–12 Monate behandelt. Ödeme der unteren Extremitäten wurden mit der Wasserverdrängungsmethode oder durch Ermittlung des Knöchelumfangs objektiviert. Symptome der CVI wurden nach Schweregrad beurteilt. **Ergebnisse:** 15 klinische Studien mit 475 CVI-Patienten zeigten nach 100–360 mg Pycnogenol täglich übereinstimmend eine Symptomverbesserung und Ödemreduktion. 100–150 mg des Kiefernextraktes waren Kompressionsstrümpfen und einigen Venentherapeutika überlegen. Oral und topisch eingesetztes Pycnogenol beschleunigte die Heilung von Ulzera und hämorrhoidalen Episoden. Eine gesteigerte Elastizität variköser Venen nach Einnahme von 150 mg Pycnogenol wurde an Venensegmenten ex vivo demonstriert. Leichte unerwünschte Effekte traten mit der gleichen Häufigkeit wie unter Placebo auf. **Schlussfolgerungen:** Pycnogenol bietet eine sichere und effektive Option für die orale Behandlung venöser Ödeme. Die kombinierte topische und orale Anwendung von Pycnogenol beschleunigt die Abheilung venöser und diabetischer Ulzera und von Hämorrhoiden.

© 2017 S. Karger GmbH, Freiburg

Keywords

Chronic venous insufficiency, CVI · Edema · Ulcers · Hemorrhoids Pycnogenol®

Summary

Pycnogenol® for Disorders of the Venous System – a Systematic Review

Background: Chronic venous insufficiency (CVI), resulting in edema of the lower legs, is a widespread disease. Estimations from the Vein Consult Program, including 91,000 subjects, resulted in a prevalence of CVI of 60%. An extract from the bark of the French maritime pine (*Pinus pinaster* AITON, subsp. *atlantica*), trademark Pycnogenol®, is an option for treating CVI symptoms, ulcers and, hemorrhoidal episodes because of its wound healing, anti-inflammatory and circulation-enhancing properties. **Methods:** Patients of both sexes with diverse symptoms of CVI, hemorrhoids, and ulcers were included and treated with Pycnogenol in the dose range of 100–360 mg/day for periods of 1–12 months. Edema of the lower legs were measured by water displacement or ankle circumference after oral intake of Pycnogenol. CVI-related symptoms were evaluated by a scoring system. **Results:** 15 clinical studies with 475 CVI patients unambiguously showed a reduction of edema and CVI symptoms following the intake of 100–360 mg Pycnogenol per day. 100–150 mg Pycnogenol per day produced significantly better results than stockings or venous drugs in relieving CVI symptoms. Healing of venous ulcers and hemorrhoids was improved by oral and topical treatment with Pycnogenol. An ex vivo experiment demonstrated an increase of elasticity of varicose veins after intake of 150 mg Pycnogenol. The rate of mild unwanted effects is low and of the same magnitude as placebo. **Conclusions:** Pycnogenol provides a safe and effective option for oral treatment of venous edema. The combination of oral and topical application of Pycnogenol enhances healing of venous and diabetic ulcers and hemorrhoids.

Pycnogenol® ist in der Schweiz als Pinus® Pygenol® erhältlich.

Einleitung

Prävalenz der CVI

Das Vein Consult Program ermittelte an 91 000 Besuchern von Arztpraxen in unterschiedlichen geographischen Regionen eine Prävalenz der symptomatischen chronisch venösen Insuffizienz (CVI) von 60% [1]. Eine Untersuchung der regionalen Bevölkerung in San Valentino in Italien ergab bei 30 000 Teilnehmern 7% variköse Venen, deutliche CVI-Symptome bei 0,86% und Ulzera bei 0,48% [2]. Eine Metaanalyse von 21 epidemiologischen Studien fand variköse Venen bei 10–15% der Männer und bei 20–25% der Frauen. 65% der Patienten mit varikösen Venen zeigten Symptome der CVI [3]. Auch wenn die Angaben zur Prävalenz der CVI stark divergieren, kann kein Zweifel daran bestehen, dass es sich bei der CVI um eine weit verbreitete Erkrankung des venösen Systems handelt. Die Behandlungskosten belasten die Gesundheitssysteme, besonders im Fall der schwer heilenden Ulzera.

Pycnogenol®

Der procyanidinreiche Extrakt aus der Rinde der französischen Meereskiefer, *Pinus pinaster* AITON, subsp. *Atlantica*, ist unter der Marke Pinus® Pygenol® als Arzneimittel in der Schweiz verfügbar und ist international unter der Bezeichnung Pycnogenol® als Nahrungsergänzungsmittel in gleicher Zusammensetzung auf dem Markt.

Pycnogenol enthält vornehmlich gesundheitsfördernde Polyphenole. Procyanidine bilden mit 70% den Hauptbestandteil [4]. Procyanidine sind Biopolymere, bestehend aus Catechin- und Epicatechin-Einheiten [5]. Weiter sind Taxifolin, Catechin und einige Phenolkarbonsäuren als kleinere Moleküle enthalten; diese sind schnell bioverfügbar [6]. Die Procyanidine sind aufgrund ihrer Kettenlänge kaum resorbierbar, werden aber von der menschlichen Darmflora in postbiotische aktive Metabolite umgewandelt [5].

Der Hauptmetabolit M1 von Pycnogenol besitzt nach In-vitro-Daten eine antioxidative und antientzündliche Aktivität. So wird die Freisetzung der Matrixmetalloprotease MMP-9 aus menschlichen Monozyten von M1 deutlich stärker gehemmt als von Hydrocortison; auch die Aktivität der inflammatorisch wirkenden induzierbaren Stickoxidsynthase wird von M1 stärker gehemmt als von Hydrocortison (1 µg/ml M1 ist äquivalent zu 36 µg/ml Hydrocortison) [7, 8]. Die antientzündlichen Aktivitäten des M1 übertreffen die Wirkungen der Komponenten des Pycnogenols wie Catechin, Taxifolin oder der Phenolkarbonsäuren [7].

Der Metabolit M1 reichert sich in Erythrozyten an und bildet dort ein Addukt mit Glutathion [9]. Diese Anreicherung in Erythrozyten kann man als eine Form der Depotbildung auffassen.

Das Zusammenwirken der schnell bioverfügbaren, antientzündlichen Substanzen wie Catechin, Taxifolin und der Phenolkarbonsäuren mit dem später gebildeten, sekundären Metaboliten M1 bildet die Grundlage für die antientzündliche Wirkung des Pycnogenols.

Behandlung venöser Beschwerden mit dem Extrakt aus der Rinde der französischen Meereskiefer

Besserung der Symptome der CVI

Erste klinische Studien in den Jahren 1975–1988 an Patienten mit CVI ergaben in offenen, unkontrollierten Versuchen eine messbare Ödemreduktion und eine Abnahme von Krämpfen und Schmerzen. Die Dosierung des Kiefernextraktes reichte von 40–160 mg; die Behandlungsdauer variierte von 1 Woche bis zu 3 Monaten [10].

Placebokontrollierte Studien mit wenigen Patienten zeigten eine Abnahme der Unterschenkelödeme bereits nach 4–5 Tagen mit 90–120 mg Pycnogenol [11].

In einer randomisierten doppelblinden Studie (n = 40) mit 360 mg Pycnogenol wurde nach 6 Tagen eine signifikante (p < 0,01) Ödemhemmung gegenüber Placebo gefunden [12].

Zwei weitere randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudien (n = 40) mit 300 mg des Kiefernextraktes zeigten nach 8 Wochen eine hochsignifikante Abnahme der Beinschwere, der Ödeme und der Schmerzen [13, 14].

Ex-vivo-Experimente zur Demonstration der Verbesserung der Venenelastizität durch Pycnogenol

Die Verbesserung der Elastizität variköser Venen nach Einnahme von 150 mg Pycnogenol/Tag über eine Zeit von 3 Monaten wurde in einem Ex-vivo-Experiment objektiviert [15]. Dazu wurden Segmente von Venen, die nach einem indizierten Venenstripping gewonnen wurden, hinsichtlich ihrer Elastizität nach mechanischem Zug und Entlastung untersucht. Verglichen wurden Venensegmente von Patienten, die kein Pycnogenol in den Wochen vor der Operation erhalten hatten, mit Segmenten variköser Venen von Patienten, die Pycnogenol zuvor über mehrere Wochen eingenommen hatten. Die signifikant erhöhte Elastizität der Venen nach Vorbehandlung mit Pycnogenol objektivierte die Besserung des venösen Tonus durch den Kiefernextrakt.

Vergleichende Studien mit Venentherapeutika

Die Wirkung von Pycnogenol wurde in mehreren Studien mit Venentherapeutika verglichen. Dabei zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des Kiefernrintenextraktes gegenüber Daflon® (Wirkstoff: Diosmin + Hesperidin) bezüglich der Besserung der CVI-Symptome [16, 17]. Auch im Vergleich zu Troxerutin® (Wirkstoff: Trihydroxyethylrutin) [18] und zu Venostasin® (Wirkstoff: Rosskastanienextrakt) [19] war Pycnogenol signifikant überlegen in der Reduzierung der CVI-Symptome. 100 mg Pycnogenol waren 720 mg Antistax® (Wirkstoff: Weinlaubextrakt) signifikant überlegen bezüglich Ödemhemmung und Schmerzlinderung [20].

Vergleich mit Kompressionsstrümpfen

In mehreren Untersuchungen wurde der Effekt von Kompressionsstrümpfen auf die CVI-Symptome mit der Gabe von Pycnogenol verglichen.

150 mg Pycnogenol waren signifikant effektiver als Kompressionsstrümpfe nach 8 Wochen (n = 183 [20] und n = 98 [21]) sowie nach 12 Monaten (n = 156) [22]. Als Zusatztherapie zu Kompressionsstrümpfen verbesserten 100 mg Pycnogenol die CVI-Symptome bei Frauen mit Krampfadern und reduzierten die Anzahl der Besenreiserarizen stärker als die Kompressionstherapie allein [23].

Ödemhemmung und Thromboseprophylaxe bei Langstreckenflügen

In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie wurde der Effekt von Pycnogenol auf die Ödembildung nach Langstreckenflügen untersucht. Im Vergleich zu den Werten vor dem Start wiesen die Passagiere nach der Landung signifikant geringere Unterschenkelödeme und keine Thrombosen auf. In der Placebo-Gruppe wurden 5% Thrombosen am Zielort mittels Ultraschall gefunden. Die Passagiere hatten 2–3 h vor dem Start 200 mg, 6 h später 200 mg und am folgenden Tag 100 mg Pycnogenol genommen [24]. Darüber hinaus verbesserte Pycnogenol die Jetlag-Symptome im Vergleich zu Placebo [25].

Studien an CVI-Patienten mit Begleiterkrankungen

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose konnten 150 mg Pycnogenol die Ödeme signifikant besser reduzieren als Stützstrümpfe; es traten keine neuen Thrombosen auf. Unter der Kompressions-

therapie wurden innerhalb der 1 Jahr dauernden Studie (n = 98) 2 neue Fälle registriert [21].

Bei Hypertonikern, die Ödeme während der Therapie mit Nifedipin oder ACE-Hemmern entwickelten, konnten die Unterschenkelödeme innerhalb von 8 Wochen im Vergleich zu Placebo mit 150 mg Pycnogenol um ein Drittel verringert werden (n = 53) [26].

Behandlung venöser Ulzera

In kontrollierten klinischen Studien konnte die Heilung venöser malleolarer Ulzera durch die Einnahme von Pycnogenol signifikant verbessert werden [27]. Die Kombination der oralen Gabe mit einer Anwendung von Pycnogenol als Wundpuder führte zu einer völligen Abheilung der Ulzera. Auch die Heilung von Ulzera bei Diabetikern wurde durch die orale plus topische Behandlung mit Pycnogenol signifikant beschleunigt [28]. Die Erfolge bei der Abheilung der Ulzera lassen sich auf eine verbesserte Mikrozirkulation zurückführen [21].

Behandlung akuter hämorrhoidaler Beschwerden

In einer placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden Patienten spätestens 48 h nach Auftreten einer akuten hämorrhoidalen Episode mit 300 mg Pycnogenol für die ersten 3 Tage und danach für 3 Tage mit 150 mg Pycnogenol behandelt (n = 84) [29]. Die orale Gabe wurde bei einem Teil der Patienten durch die lokale Applikation eines 0,5% Pycnogenol enthaltenden Gels ergänzt. Die Blutungen konnten mit Pycnogenol komplett gestoppt werden, wobei die kombinierte Behandlung die besten Resultate erzielte.

Sicherheit

Pycnogenol ist gut verträglich. Nur sehr selten berichteten Patienten von Magenbeschwerden. Die Einnahme von Pycnogenol nach den Mahlzeiten verhindert diese leichten Befindlichkeitsstörungen. Unerwünschte Wirkungen wie Kopfschmerzen, Diarrhö, Obstipation und Hautreaktionen bewegten sich mit 1,9% im gleichen Bereich wie die Placebo-Effekte (2%) [30].

Schlussfolgerung

Die klinischen Studien belegen bei Frauen wie auch bei Männern übereinstimmend eine Abnahme von Ödemen, Krämpfen und Schmerzen und eine Zunahme der Durchblutung des Unterschenkels. Dabei zeigte sich eine bemerkenswerte Überlegenheit von Pycnogenol gegenüber dem Tragen von Stützstrümpfen und auch gegenüber den auf dem Markt befindlichen Venentherapeutika. Da das Tra-

gen von Stützstrümpfen besonders im Sommer sehr beschwerlich ist, offeriert die Einnahme von Pycnogenol eine gute Alternative zur Kompressionstherapie.

Hervorzuheben ist die schnellere Abheilung von Geschwüren am Unterschenkel («offenes Bein») bei CVI wie auch bei diabetischen Patienten. Im Vergleich zur Standardbehandlung mit der üblichen Wundversorgung führte die zusätzliche Einnahme von Pycnogenol zu einer schnelleren Abheilung der offenen Wundfläche.

Mit dem Extrakt aus der Rinde der französischen Meereskiefer steht mithin ein erprobtes Produkt zur Verfü-

gung, das sich bei der Behandlung von Symptomen der venösen Insuffizienz bewährt hat.

Disclosure Statement

Prof. Dr. Peter Rohdewald ist wissenschaftlicher Berater der Firma Horphag Research Ltd.

Literatur

- 1 Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F; VCP Coordinators: Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol* 2012; 31:105–115.
- 2 Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al: 'Real' epidemiology of varicose veins and CVI. *Angiology* 2002;53:9–30.
- 3 Fan CM: Venous pathophysiology. *Semin Intervent Radiol* 2005;22:157–161.
- 4 The United States Pharmacopeia: Maritime Pine Extract. Vol. 39. United States Pharmacopeial Convention, Inc. Official from May 1, 2016, pp 6748–6749.
- 5 Rohdewald P: A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol), a herbal medication with a diverse clinical pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:158–168.
- 6 Rohdewald P: Review on sustained relief of osteoarthritis symptoms with a proprietary extract from pine bark, Pycnogenol. *J Med Food* 2017;DOI: 10.1089/jmf.2017.0015.
- 7 Grimm T, Schäfer A, Högger P: Antioxidant activity and inhibition of matrix metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Free Radic Biol Med* 2004;36:811–822.
- 8 Uhlenhuth K, Högger P: Facilitated cellular uptake and suppression of inducible nitric oxide synthase by a metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol). *Free Radic Biol Med* 2012;53:305–313.
- 9 Kurlbaum M, Mülle M, Högger P: Facilitated uptake of a bioactive metabolite of maritime pine bark extract (Pycnogenol) into human erythrocytes. *PLoS One* 2013;8:1–10.
- 10 Gulati OP: Pycnogenol® in chronic venous insufficiency and related venous disorders. *Phytother Res* 2014;28:348–362.
- 11 Schmidtke I, Schoop W: Das hydrostatische Ödem und seine medikamentöse Beeinflussung. *Swiss Med* 1984;6:67–69.
- 12 Schmidtke I, Schoop W: Le pycnogénol: thérapeutique médicamenteuse de l'œdème statique. *J Suisse Med Glob* 1995;3:114–115.
- 13 Arcangeli P: Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Fitoterapia* 2000;71:236–244.
- 14 Petrassi C, Mastromarino A, Spartera C: Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Phytomedicine* 2000;7:383–388.
- 15 Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, Hosoi M, Corsi M: Improvement of Venous Tone with Pycnogenol in Chronic Venous Insufficiency: An Ex Vivo Study on Venous Segments. *Int J Angiol* 2014;23:47–52.
- 16 Toledo RR, Rennó de Castro Santos ME, Brandao Schnaider T: Effect of Pycnogenol on the healing of venous ulcers. *J Ann Vasc Surg* 2017;38:212–219.
- 17 Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al: Comparison of Pycnogenol® and Daflon® in treating chronic venous insufficiency: a prospective, controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:205–212.
- 18 Riccioni C, Sarcinella R, Izzo A, Palermo G, Liguori L: Efficacy of Troxerutine in association with Pycnogenol® in the treatment of venous insufficiency. *Eur Bull Drug Res* 2004; 12:7–12.
- 19 Koch R: Comparative study of Venostasin® and Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 2002;16:S1–S5.
- 20 Belcaro G: A clinical comparison of Pycnogenol, Antistax, and stocking in chronic venous insufficiency. *Int J Angiol* 2015;24:268–274.
- 21 Cesarone MR, Belcaro G, Rohdewald P, et al: Improvement of signs and symptoms of chronic venous insufficiency and microangiopathy with Pycnogenol®: a prospective, controlled study. *Phytomedicine* 2010;17:835–839.
- 22 Errichi B, Belcaro G, Hosoi M, et al: Prevention of post-thrombotic syndrome with Pycnogenol® in a twelve month study. *Panminerva Med* 2011;53(suppl 1):21–27.
- 23 Belcaro G, Dugall M, Luzzi R, et al: Postpartum varicose veins: supplementation with Pycnogenol or elastic compression – a 12-month follow-up. *Int J Angiol* 2017;DOI: 10.1055/s-0033-1363784.
- 24 Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al: Prevention of venous thrombosis in long-haul flights with Flite Tabs: the LONFLIT-FLITE randomized, controlled trial. *Angiology* 2003;54:531–539.
- 25 Belcaro G, Cesarone MR, Steigerwalt RJ, et al: Jet lag: prevention with Pycnogenol. Preliminary report: evaluation in healthy individuals and in hypertensive patients. *Minerva Cardioangiol* 2008;56(suppl 1):1–7.
- 26 Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, et al: Control of edema in hypertensive subjects treated with calcium antagonist (nifedipine) or angiotensin-converting enzyme inhibitors with Pycnogenol. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:440–444.
- 27 Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, et al: Venous ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with local use of Pycnogenol®. *Angiology* 2005;56:699–705.
- 28 Belcaro G, Cesarone MR, Errichi BM, et al: Diabetic ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with Pycnogenol. *Clin Applied Thromb Hemost* 2006;12:318–323.
- 29 Belcaro G, Cesarone MR, Errichi B, et al: Pycnogenol® treatment of acute hemorrhoidal episodes. *Phytother Res* 2010;24:438–444.
- 30 Rohdewald P: Update on the clinical pharmacology of Pycnogenol. *Med Res Arch* 2015;3: 1–11.